

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.381-006.325.04-08

А.Г. Абдуллаев, Б.Е. Полоцкий, М.И. Давыдов

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПСЕВДОМИКСОМЫ БРЮШИНЫ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

Псевдомиксомы брюшины — редкий вид прогрессии опухолей интраабдоминальной локализации, преимущественно червеобразного отростка, выражающийся в диффузном муцинозном канцероматозе вне зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли. Несмотря на длительную историю разработки эффективных методов лечения, прогноз при псевдомиксоме все же остается неудовлетворительным. В данной статье проведен анализ литературы, посвященной различным аспектам генеза опухоли; представлен опыт торакального отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по лечению пациентов с псевдомиксомой брюшины с использованием оригинальной техники циторедуктивных операций и интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии, проведен подробный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины; гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия; циторедуктивные операции.

CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF PERITONEAL PSEUDOMYXOMA OF ABDOMEN

A.G. Abdullaev, B. E. Polotskiy, M.I. Davydov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Pseudomyxoma of the peritoneum — a rare type of tumour progression of intra-abdominal localization, mainly of the appendix that is expressed in a diffuse mucinous carcinomatosis, regardless of the degree of differentiation of the primary tumour. Despite the long history of the effective treatments development, the prognosis of pseudomyxoma still remains unsatisfactory. The following paper provides an analysis of the literature on various aspects of the tumour genesis and the experience of the thoracic department in treatment of patients with peritoneal pseudomyxoma using original cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic himioperfuzii techniques, a detailed analysis of the immediate and long-term results of treatment.

Key words: peritoneal pseudomyxoma; hyperthermic intraperitoneal himioperfuziya; cytoreductive surgery.

Псевдомиксома брюшины — заболевание, которое характеризуется муцинозным канцероматозом брюшины, при этом всегда является следствием другой опухоли, степень дифференцировки которой может быть различной.

Самое раннее описание болезни было приведено Рокитанским в 1842 г. у пациента с доброкачественной мукоцеле аппендикса, однако до настоящего времени нет официальной статистики по заболеваемости в связи с чрезвычайной редкостью патологии, кроме того, в части случаев интраоперационно псевдомиксома расценивается как диссеминированный рак яичников, мезотелиома, колоректальный рак (рис. 1).

В литературе существуют различные мнения по поводу источника возникновения псевдомиксомы и ее морфологической классификации [1—3]. Высокодифференцированные муцинозные опухоли ободочной кишки, аденокарциномы аппендикса и муцинозные аденокарциномы, происходящие из любого другого интраабдоминального органа, способны симулировать клинические и патологические характеристики псевдомиксомы брюшины. Кроме того, они отража-

ют широкий морфологический спектр опухолей — от высоко- до низкодифференцированных. Современные морфологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические данные свидетельствуют в пользу того, что в большинстве наблюдений источником возникновения псевдомиксомы брюшины являются опухоли аппендикса [4, 5], которые демонстрируют различную биологию и прогноз в зависимости от степени дифференцировки (рис. 2). Считается, что прогноз более благоприятен для пациентов с псевдомиксомой, возникшей вследствие разрыва производящей муцин аденомы аппендикса, чем вследствие муцинозной аденокарциномы [3]. Эти данные подтверждаются анализом, проведенным в 1995 г. В. Ronnett и соавт. [5], в своем исследовании они изучили морфологические характеристики удаленной опухоли при псевдомиксоме, а также их влияние на прогноз. Авторы разделили все случаи на три категории: диссеминированный перитонеальный аденомуциноз (disseminated peritoneal adenomucinosis — DPAM), когда источником для развития псевдомиксомы являлись низкоккачественные опухоли аппендикса; перитонеальный муцинозный канцероматоз (peritoneal mucinous carcinomatosis — PMCA), если развитие псевдомиксомы ассоциировалось с низкодифференцированными опухолями аппендикса, кроме того, выделялась промежуточная группа (intermediate group — IG). Общая 5-летняя выживаемость была значительно выше в DPAM-группе и составила 75%, в

Для корреспонденции: Абдуллаев Амир Гусейнович — научн. сотр. отд-ния хирургического торакального НИИ клинической онкологии; 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, e-mail: agulsky@rambler.ru.



Рис. 1. Псевдомиксома брюшины.

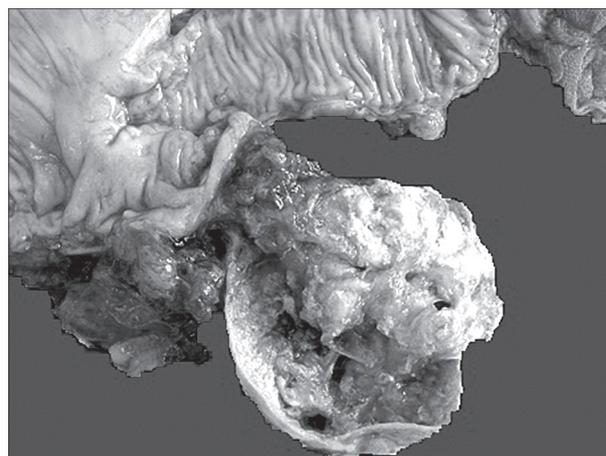


Рис. 2. Опухоль червеобразного отростка.

то время как при перитонеальном муцинозном канцероматозе и в промежуточной группе она была ниже и составила 14 и 50% соответственно. С другой стороны, по мнению ряда авторов, в части случаев источником псевдомиксомы брюшины могут являться опухоли яичника, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, желчного пузыря, мочевого протока и других интраабдоминальных органов [6—9]. Отсутствие единой классификации псевдомиксомы изменило и взгляды исследователей на результаты лечения [10]. В связи с этим многие авторы не дифференцируют псевдомиксомы в зависимости от происхождения и включают все случаи, тогда как другие сообщают только о «классической» псевдомиксоме, источником которой являются опухоли аппендикса.

Кроме биологических особенностей опухоли, другим важным прогностическим фактором течения болезни является полнота циторедукции. Понятие «циторедуктивная операция» существует более 20 лет, однако в настоящее время особенно популярна и отражает лишь одно обстоятельство — остаточная опухоль без указания техники и объема операции, по сути, это емкое название отражает максимальное удаление всей видимой опухоли. Для оценки полноты выполненной циторедукции было предложено несколько классификаций, при этом наиболее популярен «индекс полноты циторедукции» (CC—Completeness of Cytoreduction), предложенный *P. Sugarbaker* [11], а именно: CC-0 обозначает максимальную циторедукцию с удалением всех видимых «на глаз» диссеминатов. CC-1 подразумевает наличие очагов менее 2,5 мм в диаметре после циторедуктивной операции. CC-2 — остаточные опухолевые очаги размером 2,5 мм — 2,5 см. CC-3 означает наличие удаленных метастазов более 2,5 см в диаметре.

По нашему мнению, приведенная классификация весьма условна и субъективна. Альтернативой этому может служить классификация Японской ассоциации по раку желудка (1998), в которой характер выполненного вмешательства разделяется на три типа:

Радикальные (тип А) — отсутствие резидуальной опухоли с высокой вероятностью полного излечения (R0).

Условно-радикальные (тип В) — отсутствие резидуальной опухоли (R0), но при вероятности наличия субклинических опухолевых очагов.

Паллиативные операции (тип С) — с оставлением

микроскопической (R1) либо макроскопической (R2) резидуальной опухоли.

Несмотря на разработку данной классификации применительно к опухолям желудка, мы считаем ее более предпочтительной в связи с простотой и меньшим влиянием субъективной оценки.

Традиционно лечение пациентов с псевдомиксомой заключалось в множественных повторных хирургических вмешательствах, направленных в основном на облегчение симптомов болезни. Существуют наблюдения, в которых бессимптомное течение болезни отмечено в течение многих лет, однако болезнь почти всегда прогрессирует, часто с развитием признаков кишечной непроходимости.

В 1994 г. *Cough* сообщил о 31% 10-летней выживаемости 56 пациентов с псевдомиксомой брюшины, которым проводились периодические вмешательства с целью уменьшения объема опухоли и выборочно интраперитонеальная лучевая терапия либо химиотерапия. В 2005 г. *T. Mineg* и соавт. [12] приводят данные о 21% 10-летней выживаемости 97 пациентов с псевдомиксомой брюшины, которым также проводились периодические вмешательства с целью редукции опухоли в сочетании с системной химиотерапией и/или с интермиттирующим интраперитонеальным введением 5-фторурацила.

В последующем появилось множество работ по изучению эффективности комбинаций циторедуктивных операций в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией в условиях гипертермии, которая дает самостоятельный цитотоксический эффект и потенцирует действие химиопрепарата [11—14]. В одной из них приведен анализ 174 наблюдений пациентов с псевдомиксомой, которые получили комбинированное лечение с оценкой прогноза после нерадикальных операций. Общая 5-летняя выживаемость составила 15%. С другой стороны, при оптимальной циторедуктивной операции с удалением всех видимых отсеков можно увеличить общую 5-летнюю выживаемость до 84% [15].

Таким образом, в настоящее время в мире сложилась концепция комбинированного лечения псевдомиксомы — это этап удаления опухоли и интраперитонеальная химиоперфузия.

Говоря о хирургическом этапе, следует отметить, что он достаточно стандартизован по принципам, предложенным *P. Sugarbaker* [11] в 1998 г., и имеет определенный алгоритм:

— перитонэктомия верхнего левого квадранта брюшной полости;

— перитонэктомия верхнего правого квадранта брюшной полости;

— удаление большого сальника и селезенки;

— удаление малого сальника, брюшины сальниковой сумки и холецистэктомия;

— удаление брюшины малого таза с возможным удалением сигмовидной кишки с брыжейкой и матки с придатками у женщин;

— удаление париетальной брюшины боковых каналов и передней брюшной стенки.

Однако данный тип операций был предложен авторами и при мезотелиоме брюшины, колоректальном раке и раке желудка. С этих позиций не до конца понятен смысл рекомендованного превентивного удаления неизменной брюшины, в основном париетальной, в то время как все рецидивы и продолженный рост опухоли реализуются в зоне брыжейки кишечника и на его поверхности, что и определяет прогноз, кроме того, необоснованное расширение объема операции сопровождается большей хирургической травмой и заведомо увеличивает количество осложнений.

Другим фактором воздействия следует считать комбинацию цитостатика и гипертермии.

Идея гипертермического воздействия основана на известных принципах, это: 1) создание высокой концентрации цитостатиков в опухоли; 2) уменьшение системной токсичности; 3) модификация действия цитостатиков при использовании гипертермии.

Средние значения температуры раствора для перфузии, по данным литературы, колеблются в пределах 40—45°C [16—18].

С другой стороны, применение конкретного режима для определенной операции часто бывает обусловлено только личными предпочтениями того или иного врача. Необходимо, чтобы выбор применяемого температурного режима, химиотерапевтического препарата, его концентрации был четко научно обоснован и снабжен доказательной базой, включающей знание механизмов его противоопухолевого воздействия. В связи с этим лабораторией клеточного иммунитета РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводился анализ воздействия гипертермии на физиологическую активность перевиваемых линий опухолевых и нетрансформированных клеток *in vitro* [19]. Проведенные исследования позволили установить, что достоверное относительно контроля уменьшение физиологически активных клеток в культуре опухолевых клеток наблюдалось только после прогрева в течение 2 ч при температуре не ниже 45°C, тогда как аналогичный эффект на нетрансформированных клетках был отмечен при температуре не ниже, чем 47°C.

Статистически достоверное угнетение пролиферативной активности клеток ($p \leq 0,01$) через 2 сут после гипертермического воздействия отмечено в образцах, подвергавшихся действию режимов 44—50°C (опухолевые клетки) и 45—50°C (нетрансформированные эмбриональные клетки).

Таким образом, высокотемпературное воздействие достоверно подавляет способность опухолевых клеток к пролиферации только при температуре не менее 44—45°C.

В алгоритм стандартного обследования пациентов с псевдомиксомой брюшины входят ультразвуковое исследование с обязательной оценкой забрюшинного пространства и малого таза, компьютерная томография

с внутривенным контрастированием и возможностью построения реконструкции, в случае отсутствия противопоказаний весьма полезным исследованием следует считать диагностическую лапароскопию с визуальным определением степени канцероматоза. Приведенный минимальный объем обследования необходим для выработки тактики лечения и планирования предварительного объема операции. Для оценки степени канцероматоза [11] был предложен индекс перитонеального канцероматоза (peritoneal cancer index), который определяется во время интраоперационной ревизии, при этом учитывается размер опухолевого очага LS (от Lesion size), а также локализация опухолевых отсеков по брюшине, для чего последняя разделяется на 13 областей. Для каждой из областей определяется максимальный размер опухолевого очага (LS 0 — 3), и при помощи суммирования рассчитывается индекс перитонеального канцероматоза. Максимальное значение индекса 39 (3·13). Данная классификация широко использовалась в мире для определения значения индекса операбельной опухоли. Необходимо отметить, что в данной классификации степень распространенности канцероматоза имеет и свои недостатки. Во-первых, в некоторых ситуациях (псевдомиксома, мезотелиома брюшины) индекс перитонеального канцероматоза после радикальной операции может не соответствовать данным интраоперационной ревизии. Во-вторых, в представленном определении индекса перитонеального канцероматоза нет указаний на особенности локализации тех или иных опухолевых отсеков.

Альтернативой приведенной классификации может являться широко используемая в Европе классификация Gilly [20], которая имеет 4 степени:

1. Опухолевые отсеки менее 5 мм в диаметре, локализующиеся в одной зоне брюшной полости.

2. Опухолевые отсеки менее 5 мм, расположенные диффузно.

3. Ограниченный канцероматоз с размерами отсеков от 5 мм до 2 см.

4. Локализованный или диффузный канцероматоз с размером отсеков более 2 см в диаметре.

Сочетание циторедуктивных вмешательств и loco-регионарной химиотерапии может затруднить установление характера и причины осложнений. К примеру, анемия в послеоперационном периоде может быть связана с кровотечением либо являться побочным эффектом химиотерапии (угнетение кроветворения), либо определяться совместным влиянием этих факторов. С другой стороны, S. Kusamiga и соавт. [21] обнаружили, что цисплатин в дозе более 240 мг, используемый при гипертермической интраоперационной химиотерапии (ГИХ), является независимым фактором риска увеличения частоты хирургических осложнений, связанных с комбинированным лечением (циторедуктивная операция+ГИХ). Вопреки этому большинство авторов предлагают классифицировать осложнения, связанные с операцией, отдельно от осложнений, вызванных химиотерапией. Некоторые исследователи для оценки хирургических осложнений используют модифицированную L. Feldman и соавт. [22, 23] систему Clavien. Она включает в себя четыре степени: от незначительных осложнений, не требующих сложных лечебных мероприятий (I степень), до госпитальной летальности (IV степень). Другие авторы сообщают об использовании сравнительно простой классификации предложенной F. Bozzetti [21, 24]. Эта классификация также состоит из 4 степеней:

Таблица 1

Гистологический тип опухоли

Гистологический тип	Число пациентов
Муцинозная цистаденома яичников	3
Муцинозная цистаденома червеобразного отростка	8
Аденокарцинома червеобразного отростка	14
Источник не установлен	6
Всего...	31

1-я степень — нет осложнений;

2-я степень — «малые» осложнения: раневая инфекция, инфекция мочевыделительной системы, панкреатит, кишечная непроходимость, тромбоз глубоких вен;

3-я степень — «большие» осложнения» (требуется реоперация либо интенсивная терапия).

4-я степень — внутригоспитальная летальность.

S. Kusamiga и соавт. [21] сообщили о частоте осложнений с использованием данной классификации. В анализ были включены 209 пациентов с различной степенью канцероматоза. Выявлено, что за 30-дневный срок летальность составила 0,9%, осложнения III—IV степени — 12%. В другом исследовании частота осложнений и летальность оказались выше и составили 41 и 4,4% соответственно [15].

В целом большинство авторов считают, что количество осложнений при циторедуктивных операциях в сочетании с ГИХ является приемлемым и переносимым, кроме того, в настоящее время рядом исследователей проводится анализ качества жизни после циторедуктивных операций и сроки реабилитации [25].

Комбинированное лечение больных псевдомиксомой брюшины — опыт торакального отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Материал и методы

Лечение получил 31 пациент. Средний возраст больных составил $46 \pm 13,3$ года (интервал от 29 до 69 лет). Источником для формирования псевдомиксомы в 22 наблюдениях являлись опухоли червеобразного отростка (муцинозная аденокарцинома умеренной и высокой степени дифференцировки — у 14 и муцинозная цистаденома — у 8), у 3 больных опухоли яичников (муцинозная аденокарцинома — 1, цистаденома — 2), однако в одном из этих наблюдений в анамнезе была аппендэктомия и провести анализ этого материала не удалось; в 6 наблюдениях источник для формирования псевдомиксомы установить не удалось (табл. 1).

Предоперационное лечение проводилось 26 (84%) из 31 пациента: в 16 наблюдениях лечение было комбинированным (хирургическое +ПХТ), в 10 — только хирургическим. У 7 (43%) из 16 больных количество курсов проведенной системной ПХТ превышало 6. Количество операций в анамнезе 2 и более зафиксировано у 10 пациентов (табл. 2). Необходимо заметить, что чаще всего это были экстирпации или ампутации матки с придатками и аппендэктомии, резекции большого сальника в небольшом объеме. Однако во всех случаях наблюдалось прогрессирование в течение первого года с момента лечения.

Хирургический этап

За основу перитонэктомии взят способ, предложенный P. Sugarbaker [11] в 1998 г., операция включает в себя несколько этапов:

Таблица 2

Варианты лечения пациентов с псевдомиксомой в анамнезе

Лечение	Число больных
Хирургическое + полихимиотерапия	16
Хирургическое	10
Всего...	26/31 (84%)
Количество курсов полихимиотерапии > 6	7
Количество операций ≥ 2	10

Таблица 3

Объемы проведенного оперативного вмешательства + перитонэктомия

Операция	Число больных
Правосторонняя гемиколэктомия	5
Спленэктомия	18
Резекция тонкой кишки	3
Холецистэктомия	6
Аппендэктомия	3
Дистальная резекция поджелудочной железы	1
Экстирпация матки с придатками	7
Резекция диафрагмы	2
Резекция сигмовидной кишки	2
Резекция илеоцекального угла	3
Резекция поперечно-ободочной кишки	2
Чрезбрюшная резекция прямой кишки	1
Экстирпация культи шейки матки	1
Резекция мочевого пузыря	3
Резекция мочеточника	1

1. Перитонэктомия в правом квадранте брюшной полости (резекция связочного аппарата печени, перитонэктомия правого купола диафрагмы, перитонэктомия правого латерального канала);

2. Перитонэктомия в левом квадранте брюшной полости (перитонэктомия левого купола диафрагмы, перитонэктомия левого латерального канала);

3. Бурсоментэктомия с удалением малого и большого сальников, брюшины сальниковой сумки с возможным удалением селезенки;

4. Тазовая перитонэктомия.

Небольшие поверхностные отсеки опухоли по капсуле печени и висцеральной брюшине удалялись острым путем либо с помощью электрокоагуляции.

Все операции носили комбинированный характер, что было продиктовано стремлением к максимальному удалению опухоли. Наиболее часто объем хирургического вмешательства включал спленэктомию — 18, экстирпацию матки с придатками — 7, холецистэктомию — 6, правостороннюю гемиколэктомию — 5. С целью выполнения оптимальной циторедукции в малом тазу у 3 пациентов выполнена резекция мочевого пузыря и у 1 — резекция мочеточника (табл. 3). Среднее время операции составило $396,9 \pm 82$ мин (интервал от 240 до 570 мин.)

Степень интраперитонеальной диссеминации оценивалась по японской классификации рака желудка (JGCA), P3 — 26 пациентов, P2 — 3, P1 — 2 пациента.

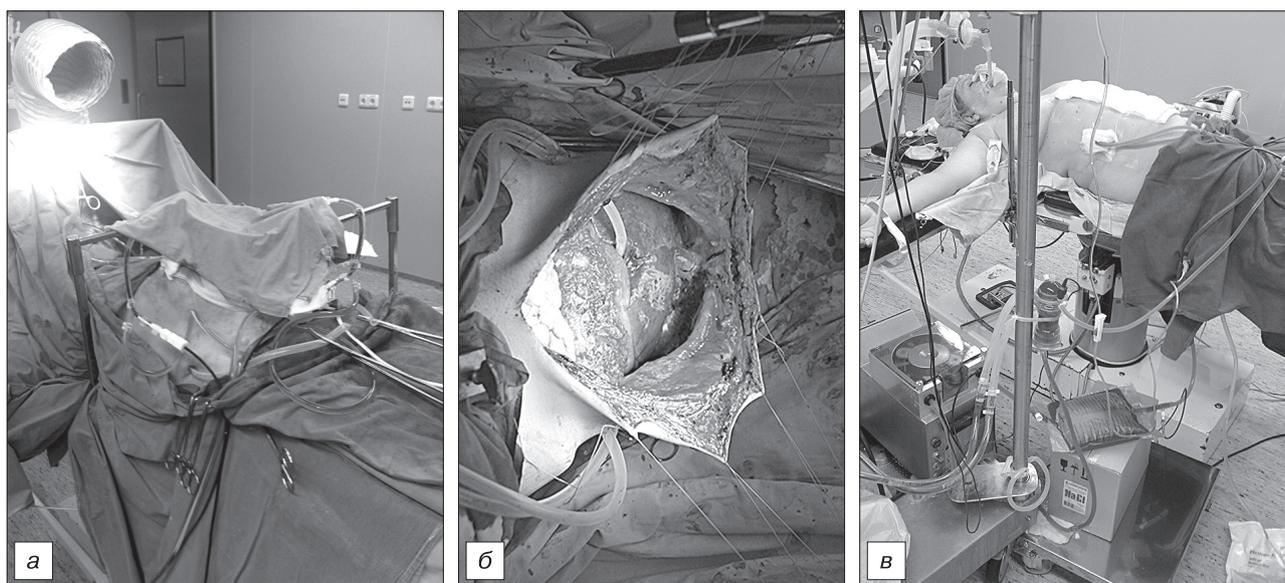


Рис. 3. Фото гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии в открытом (а, б) и закрытом (в) контурах.

Оценку полноты циторедукции проводили по индексу, предложенному P. Sugarbaker (CC—Completeness of Cytoreduction, 1998). CC-0, CC-1, CC-2, CC-3 были достигнуты у 3, 13, 10 и 5 пациентов соответственно.

Интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия

На завершающем этапе операции в брюшную полость вводятся четыре дренажа для притока и оттока жидкости. Проведение перфузии возможно как в открытом, так и в закрытом контуре, в последнее время мы проводим процедуру в открытом контуре (рис. 3).

Для перфузии мы использовали изотонический 0,9% раствор NaCl в объеме 3—5 л. Средние показатели температуры раствора для перфузии составили $43,6 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Продолжительность перфузии 60—90 мин.

Доза цисплатина использовалась из расчета 100 мг/м^2 и вводилась в перфузирующий раствор после его разогрева до оптимальных значений (43°C).

Относительно вида цитостатика в мировой литературе нет единого мнения, обычно с этой целью используются препараты платины, митоминин, таксаны, доксорубин. С другой стороны, закономерен вопрос о том, насколько вероятен ответ на проводимую химиотерапию при заболевании, которое является исходно химиорезистентным. С целью возможной оптимизации методики в настоящее время мы проводим молекулярно-генетический анализ опухоли по готовым препаратам с целью определения экспрессии ERCC1, MRP2, β_3 -тубулина. Известно, что возможный ответ на проводимую химиотерапию не регулируется уровнем только этих предикторов, однако в трех последних клинических случаях псевдомиксома, источником которой являлись муцинозные опухоли аппендикса, и всем трем пациентам не проводилась системная химиотерапия в анамнезе, получены данные о совершенно различном профиле, что в итоге повлияло на выбор препарата.

Исследование молекулярно-генетических маркеров ERCC1, MRP2, β_3 -тубулина

Пример № 1. Пациент Н., 62 года, уровень экспрессии ERCC1 — 0% (цисплатин 100 мг/м^2);

Пример № 2. Пациент Г., 51 год, уровень экспрессии ERCC1 — 29% (цисплатин 100 мг/м^2 + митоминин С 10 мг/м^2);

Пример № 3. Пациент К., 32 года, уровень экспрессии ERCC1 — 55% (цисплатин 50 мг/м^2 + митоминин С 15 мг/м^2).

Таким образом, в 29 наблюдениях для интраперитонеальной химиоперфузии использовался цисплатин, а в 2 — комбинация цисплатина и митоминина С в зависимости от уровня молекулярно-генетических маркеров. Значение последних в улучшении показателей выживаемости не оценено в связи с небольшим количеством наблюдений.

Результаты и обсуждение

Комбинация циторедуктивных операций в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией в ряде случаев ассоциировалась с осложнениями, которые мы разделили в зависимости от причины: легочные, хирургические и вследствие химиотерапии.

Частота легочных осложнений составила 23% (табл. 4). Развитие пневмоторакса и гидроторакса связано с травмой диафрагмы после выполнения перитонэктомии правого купола диафрагмы и диагностировалось в первые сутки послеоперационного периода. В одном наблюдении развитие левостороннего плеврита вследствие панкреатита носило реактивный характер. Дренажирование потребовалось в 3 случаях, в остальных проводилась консервативная терапия с динамическим рентгенологическим контролем в связи с незначительным количеством газа и жидкости в плевральной полости, которые не влияли на показатели оксигенации крови.

Характер хирургических осложнений представлен в табл. 5. Наиболее часто встречалось нагноение послеоперационной раны, у 2 пациентов с формированием неполной эвентрации. Ведение во всех случаях было консервативным, применялось местное лечение с формированием вторичных швов. У одного пациента послеоперационный период осложнился частичной несостоятельностью сигморектоанастомоза, однако формирование проксимальной стомы не производилось,

Таблица 4

Структура послеоперационных осложнений

Вид осложнения	Частота
Хирургические	9/31 (29%)
Легочные	7/31 (23%)
Вследствие химиотерапии	4/31 (13%)

Таблица 5

Характер хирургических осложнений

Осложнение	Количество осложнений
Межкишечный абсцесс	1
Нагноение послеоперационной раны	4
Панкреатит	2
Несостоятельность сигморектоанастомоза	1
Флозирующий флелотромбоз	1
Частичная тонкокишечная непроходимость	1
Всего пациентов с осложнениями...	9/31 (29%)

свищевой ход закрылся на фоне адекватного дренирования зоны несостоятельности по пресакральному дренажу и противовоспалительного лечения. В одном наблюдении потребовалась релапаротомия в связи с межкишечным абсцессом выявленным на 6-е сутки после операции при УЗИ.

Осложнения вследствие химиотерапии оценивались по шкале токсичности (критерии CTC-NCIC, Clinical Trial Centre National Cancer Institute Canada) и не были выражены. Нефротоксичность I степени была отмечена у 4 (13%) пациентов. Во всех случаях нормализация показателей креатинина происходила на фоне адекватной инфузионной терапии и форсированного диуреза к 4 суткам.

Отдаленные результаты

Продолженный рост опухоли был зафиксирован у 9 пациентов в сроки от 9 до 23 мес. При ретроспективном анализе установлено, что в данных наблюдениях объем остаточной опухоли был наибольшим (СС2-3). В остальных случаях время без прогрессирования составило от 3 до 27 мес. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23 мес (рис. 4), однако необходимо учитывать факт относительно небольшого времени наблюдения в связи с проведением комбинированного лечения более чем половине пациентов в течение последних 1,5 года. 2-Летняя выживаемость составила $53 \pm 14,6\%$.

У 2 пациентов через год проводились повторные вмешательства, у 1 пациентки в связи с явлениями частичной кишечной непроходимости.

Заключение

Несмотря на длительную историю развития подходов к лечению пациентов с псевдомиксомой брюшины, остается достаточно много вопросов. На наш взгляд основные из них следующие. Каковы причины формирования болезни при высокодифференцированных и доброкачественных опухолях? Какова роль интраперитонеальной химиотерапии в самостоятельном виде и в условиях гипертермии при том, что в большинстве удаленных опухолей, по данным гистологического исследования, выявляется низкий индекс пролиферации и в

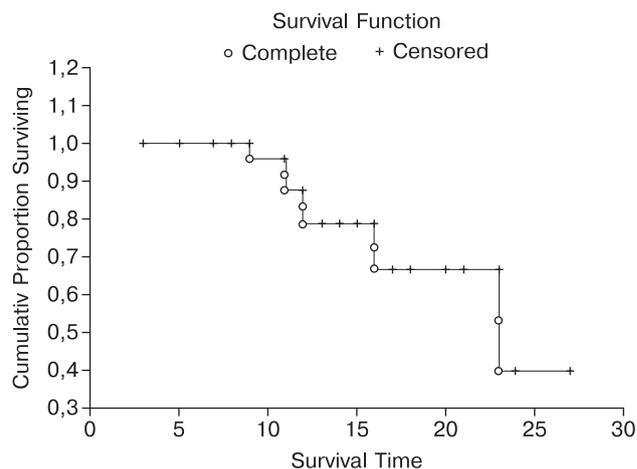


Рис. 4. Кривая безрецидивной выживаемости пациентов с псевдомиксомой брюшины.

анамнезе имеется наличие резистентности к системной химиотерапии? Имеются ли различия в характере роста опухоли по брюшине в зависимости от дифференцировки первичной опухоли? Влияние объема лечения при первичной опухоли на последующее развитие псевдомиксомы?

При изучении литературы нам не удалось найти ответ на многие из этих вопросов. Основным направлением изучения данной патологии является анализ факторов прогноза выживаемости. Значимыми факторами являются объем резидуальной опухоли после операции и степень дифференцировки. Эти же факторы прогноза имели решающее значение при изучении отдаленных результатов в нашем исследовании. Прогрессирование в ближайшие сроки отмечено у пациентов, которым технически невозможно провести полное удаление видимой опухоли, с другой стороны, хирургические вмешательства при псевдомиксеме, на наш взгляд, не могут быть стандартизованы. «Перитонэктомия», предложенная P. Sugarbaker и соавт. [11] подразумевает обширное удаление париетальной брюшины, в том числе в превентивных целях. При этом зачастую основной проблемой является канцероматоз, вовлекающий значительную часть висцеральной брюшины кишечника и его брыжейки. В такой ситуации возможна «профилактическая» резекция кишечника, выполняемая с целью предупреждения в ближайшее время компрессии полого органа и соответственно формирования непроходимости, что в значительной степени определяет прогноз у больного. В связи с этим хочется понять, необходимо ли удаление неизменной париетальной брюшины, учитывая тот факт, что глубина воздействия цитостатика в условиях гипертермии превышает 3 мм [26]. Мы не готовы ответить и на этот вопрос, однако можно предположить, что «профилактическое» расширение объема операции при псевдомиксеме приводит к потенциальному увеличению частоты осложнений без влияния на выживаемость.

Анализ данных литературы и собственных результатов лечения больных псевдомиксомой оставляет достаточно много спорных вопросов, которые формируют мотивацию для дальнейшего изучения этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

- Misdraji J., Yantiss R.K., Graeme-Cook F.M., Balis U.J., Young R.H. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic

- analysis of 107 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 1089—103.
2. *Moran B.J., Cecil T.D.* The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 12: 585—603.
 3. *Nakakura E.K.* Pseudomyxoma peritonei: more questions than answers. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(20): 2429—30.
 4. *Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H.* Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis and expression of p53, CD44, bcl-2. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126: 837—41.
 5. *Ronnett B.M., Zahn C.M., Kurman R.J., Kass M.E., Sugarbaker P.H., Shmookler B.M.* Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis and relationship to "pseudomyxoma peritonei. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 1390—408.
 6. *Chejfec G., Rieker W.J., Jablolkow V.R., Gould V.E.* Pseudomyxoma peritonei associated with colloid carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology.* 1986; 90: 202—5.
 7. *Hawes D., Robinson R., Wira R.* Pseudomyxoma peritonei from metastatic colloid carcinoma of the breast. *Gastrointest. Radiol.* 1991; 16: 80—2.
 8. *Kahn M.A., Demopoulos R.I.* Mucinous ovarian tumors with pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1992; 11: 15—23.
 9. *Ronnett B.M., Seidman J.D.* Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 650—7.
 10. *Carr N.J., Finch J., Ilesley I.C., Chandrakumaran K., Mohamed F., Mirnezami A., Cecil T., Moran B.* Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65(10): 919—23.
 11. *Sugarbaker P.H.* Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Michigan: Ludann Company; 1998.
 12. *Miner T.J., Shia J., Jaques D.P., Klimstra D.S., Brennan M.F., Coit D.G.* Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann. Surg.* 2005; 241: 300—8.
 13. *Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N.* et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2449—56.
 14. *Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H.* Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 278—85.
 15. *Elias D., Gilly F., Quenet F., Bereder J.M., Sidéris L., Mansvelt B., Lorimier G., Glehen O.* Association Française de Chirurgie. Pseudomyxoma peritonei: A French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36(5): 7.
 16. *Elias D., Raynard B., Boige V., Laplanche A., Estphan G., Malka D., Pocard M. J.* Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *Surg. Oncol.* 2005; 90: 220—5.
 17. *Glehen O., Cotte E., Brigand C., Arvieux C., Sayag-Beaujard A.C., Gilly F.N.* Therapeutic innovations in the management of peritoneal carcinomatosis from digestive origin: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Rev. Med. Int.* 2006; 27: 382—91.
 18. *Smeenk R.M., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A.* Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei—a report of 103 procedures. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32: 186—90.
 19. *Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.В.* Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты. М.: Практическая медицина; 2011: 214—9.
 20. *Gilly F.N., Carry P.Y., Sayag A.C., Brachet A., Panteix G., Salle B.* et al. Regional chemotherapy (with Mitomycin C) and intraoperative hyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41: 124—9.
 21. *Kusamura S., Younan R., Baratti D., Costanzo P., Favaro M., Gavazzi C., Deraco M.* Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of peritoneal surface malignancies: Analysis of morbidity and mortality in 209 cases treated with closed abdomen technique. *Cancer.* 2006; 106: 1144—53.
 22. *Elias D., Matsuhisa T., Sideris L., Liberale G., Drouard-Troalen L., Raynard B.* et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: Pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann. Oncol.* 2004; 1: 1558—65.
 23. *Feldman L., Barkun J., Barkun A., Sampalis J., Rosenberg L.* Measuring postoperative complications in general surgery patients using an outcomes-based strategy: Comparison with complications presented at morbidity and mortality rounds. *Surgery.* 1997; 122: P.711—9.
 24. *Younan R., Kusamura S., Baratti D., Oliva G.D., Costanzo P., Favaro M., Gavazzi C., Deraco M.* Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann. Surg. Oncol.* 2005; 12: 910—8.
 25. *Tsilimparis N., Bockelmann C., Raue W., Menenakos C., Perez S., Rau B., Hartmann J.* Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Is it worth the risk? *Ann. Surg. Oncol.* 2012
 26. *Los G., Sminia P., Wondergem J.* Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. *Eur. J. Cancer.* 1991; 27: 472—7.

REFERENCES

1. *Misdragi J., Yantiss R.K., Graeme-Cook F.M., Balis U.J., Young R.H.* Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 1089—103.
2. *Moran B.J., Cecil T.D.* The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 12: 585—603.
3. *Nakakura E.K.* Pseudomyxoma peritonei: more questions than answers. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(20): 2429—30.
4. *Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H.* Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis and expression of p53, CD44, bcl-2. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126: 837—41.
5. *Ronnett B.M., Zahn C.M., Kurman R.J., Kass M.E., Sugarbaker P.H., Shmookler B.M.* Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis and relationship to "pseudomyxoma peritonei. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 1390—408.
6. *Chejfec G., Rieker W.J., Jablolkow V.R., Gould V.E.* Pseudomyxoma peritonei associated with colloid carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology.* 1986; 90: 202—5.
7. *Hawes D., Robinson R., Wira R.* Pseudomyxoma peritonei from metastatic colloid carcinoma of the breast. *Gastrointest. Radiol.* 1991; 16: 80—2.
8. *Kahn M.A., Demopoulos R.I.* Mucinous ovarian tumors with pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1992; 11: 15—23.
9. *Ronnett B.M., Seidman J.D.* Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 650—7.
10. *Carr N.J., Finch J., Ilesley I.C., Chandrakumaran K., Mohamed F., Mirnezami A., Cecil T., Moran B.* Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65(10): 919—23.

11. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Michigan: Ludann Company; 1998.
12. Miner T.J., Shia J., Jaques D.P., Klimstra D.S., Brennan M.F., Coit D.G. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann. Surg.* 2005; 241: 300—8.
13. Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N. et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2449—56.
14. Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 278—85.
15. Elias D., Gilly F., Quenet F., Bereder J.M., Sidéris L., Mansvelt B., Lorimier G., Glehen O. Association Française de Chirurgie. Pseudomyxoma peritonei: A French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36(5): 7.
16. Elias D., Raynard B., Boige V., Laplanche A., Estphan G., Malka D., Pocard M. J. Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *Surg. Oncol.* 2005; 90: 220—5.
17. Glehen O., Cotte E., Brigand C., Arvieux C., Sayag-Beaujard A.C., Gilly F.N. Therapeutic innovations in the management of peritoneal carcinomatosis from digestive origin: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Rev. Med. Int.* 2006; 27: 382—91.
18. Smeenk R.M., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei—a report of 103 procedures. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32: 186—90.
19. Sel'chuk V.Yu., Bychkov M.B., Kiselevskiy M.V. Tumor serosites: pleurisy, ascites, pericarditis. Moscow: Practical medicine; 2011: 214—9 (in Russian).
20. Gilly F.N., Carry P.Y., Sayag A.C., Brachet A., Panteix G., Salle B. et al. Regional chemotherapy (with Mitomycin C) and intraoperative hyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41: 124—9.
21. Kusamura S., Younan R., Baratti D., Costanzo P., Favaro M., Gavazzi C., Deraco M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of peritoneal surface malignancies: Analysis of morbidity and mortality in 209 cases treated with closed abdomen technique. *Cancer.* 2006; 106: 1144—53.
22. Elias D., Matsuhisa T., Sideris L., Liberale G., Drouard-Troalen L., Raynard B. et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: Pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann. Oncol.* 2004; 1: 1558—65.
23. Feldman L., Barkun J., Barkun A., Sampalis J., Rosenberg L. Measuring postoperative complications in general surgery patients using an outcomes-based strategy: Comparison with complications presented at morbidity and mortality rounds. *Surgery.* 1997; 122: P.711—9.
24. Younan R., Kusamura S., Baratti D., Oliva G.D., Costanzo P., Favaro M., Gavazzi C., Deraco M. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann. Surg. Oncol.* 2005; 12: 910—8.
25. Tsilimparis N., Bockelmann C., Raue W., Menenakos C., Perez S., Rau B., Hartmann J. Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Is it worth the risk? *Ann. Surg. Oncol.* 2012
26. Los G., Sminia P., Wondergem J. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. *Eur. J. Cancer.* 1991; 27: 472—7.

Поступила 28.10.13

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписаться на наш журнал можно в любом отделении «Сбербанка России»

Индивидуальные подписчики могут подписаться на журнал и получать его непосредственно в ОАО «Издательство «Медицина» без наценок за доставку (для жителей Москвы и Подмосковья).

Тел. для справок: **8 (499) 264 95 98.**

Подписные индексы на журнал

в каталоге «Роспечать»:

Индекс 72159

для индивидуальных подписчиков;

Индекс 72160

для предприятий и организаций

в каталоге «Пресса России»:

Индекс 41415

для индивидуальных подписчиков;

Индекс 41431

для предприятий и организаций

Электронная подписка на архивные номера журнала (начиная с выпусков 2012 г.) осуществляется через сайт Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru. Там же можно подписаться на отдельные статьи из номеров текущего года.